Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

DER EINFLUSS VON DIAZEPAM AUF DEN RESPIRATORISCHEN STOFFWECHSEL, DIE KERNTEMPERATUR, DIE SAUERSTOFF-SÄTTIGUNG IM VENÖSEN MISCHBLUT UND DIE NEUROSEINTENSITÄT BEIM MENSCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Reiner Otte
aus Bayreuth

Würzburg 1970

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

DER EINFLUSS VON DIAZEPAM AUF DEN RESPIRATORISCHEN STOFFWECHSEL, DIE KERNTEMPERATUR, DIE SAUERSTOFF-SÄTTIGUNG IM VENÖSEN MISCHBLUT UND DIE NEUROSEINTENSITÄT BEIM MENSCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Reiner Otte
aus Bayreuth

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. med. P. Polzien

Korreferent: Professor Dr. med. H. Franke

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung:

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	Einleitung und Fragestellung	1
2	Untersuchungsgut	4
3	Versuchsanordnung	4
4	Methodik der Teiluntersuchungen	5
4.1	Grundumsatzbestimmung	5
4.2	Kerntemperaturmessung	7
4.3	Bestimmung der Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut	7
4.4	Psychologische Tests	8
4.4.1	MMQ und MPI	8
4.4.2	Objektive Analytic Anxiety Battery	9
5	Statistische Berechnungen	10
6	Versuchsergebnisse	12
6.1	Respiratorischer Stoffwechsel	12
6.2	Kerntemperatur	14
6.3	Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut	16
6.4	Psychologische Tests	16
6.5	Korrelation der Einzelergebnisse untereinander	20
7	Diskussion	27
7.1	Diskussion der Meßmethoden	27
7.2	Diskussion der Versuchsergebnisse	29
8	Zusammenfassung	34
9	Literaturverzeichnis	35
10	Tabellen und Versuchsprotokolle	41

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0083

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Vielfache Anstrengungen unternimmt die Forschung, die Wirkungsweise der Psychopharmaka zu ergründen, ohne wirklichen Aufschluß darüber zu gewinnen, an welchem Ort sie genau am zentralen Nervensystem angreifen und welche peripheren Auswirkungen daraus folgen.
Psychopharmaka sind Stoffe, die das zentrale Nervensystem und damit psychologisch faßbare Abläufe mit ihren somatischen Korrelationen beeinflussen (PÖLDINGER 46).
KRAEPELIN (33) wurde mit seinem Buch "Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel" zum Begründer der Pharmakopsychologie.
Chemisch gesehen sind Psychopharmaka äußerst heterogene Verbindungen, die sich nach ihrem klinischen Wirkungsbild und durch bestimmte Einflußnahme auf das Tier ganz grob in folgende Gruppen einteilen lassen:

a) Tranquilizer
b) Neuroleptika
c) Antidepressiva

Diazepam (Valium^{R}) ist ein Tranquilizer aus der Benzodiazepinreihe; es wurde von STERNBERG und REEDER (57) synthetisiert.
Tranquilizer scheinen das limbische System zu dämpfen (45).
Das limbische System umfaßt den um das Corpus callosum liegenden Gyrus cinguli, den Gyrus hippocampi, den Hippocampus, den orbitemporalen Gehirnpol und einige mit diesen zusammenhängende subkortikale Strukturen wie Nucleus amygdalae und Area piriformis (1).
Sehr bedeutsam sind die nach Reizung der limbischen Strukturen erscheinenden vegetativen Reaktionen. Diese Effekte treten derart mannigfach und reproduzierbar auf, daß berechtigterweise der Gedanke auftauchte, bei dieser Area handle es sich um das höchste Integrationszentrum der visceralen Reaktionen. MAC LEAN (37) nennt dieses Gebiet daher "visceral brain".

Nach neueren Untersuchungen kommen diese vegetativen Effekte wahrscheinlich unter Vermittlung des Hypothalamus zustande, d.h. die vielfältige vegetative Regulation des Hypothalamus wird vom limbischen System gesteuert (KAADA 31).
Die Reizung der limbischen Strukturen hat immer vielfache vegetative, somatische und komplexe Verhaltensreaktionen zur Folge. Werden die zum System gehörenden kortikalen und subkortikalen Zellgruppen entfernt, so werden die durch Reizung beeinflußten Funktionen nicht zerstört, sondern es treten emotionelle Veränderungen ein (BALINT 4).

Falls Diazepam am limbischen System angreift, so sollte durch die enge Verbindung dieses Gebietes zum Hypothalamus und zur Formatio reticularis die Möglichkeit der Beeinflussung des Vegetativums bestehen. Durch HOFF (29, 28) wurde die gesetzmäßige Reaktionsfolge des vegetativen Systems geklärt. Aus den Änderungen

im Säure - Basenhaushalt,
im Mineralstoffwechsel,
des Grundumsatzes,
der Körpertemperatur,
des Blutbildes

läßt sich eine Verschiebung in sympathikoergotroper oder parasympathiko - trophotroper Richtung ablesen.
ARTNER (2) konnte durch "vegetative Querschnittsuntersuchung" nach Medikation mit Benzodiazepinderivaten einen deutlichen parasympathikotrophotropen Effekt feststellen.
THURRIES und PONCET (62) erreichten nach Diazepamgabe eine Grundumsatzverminderung bis zu 20 %; WILLIMER und MAIER (68) fanden insbesondere bei neurovegetativ Labilen eine starke Senkung des Energieumsatzes.
In der Gewebeatmung von Gehirn, Leber und Zwerchfell trat nach Diazepam keine signifikante Änderung auf (LOCKER 36).
Nach MASPOLI (39), MLCZOCH und WITEK (41) folgt nach Diazepamgabe eine Verminderung des Atemminutenvolumens um 18 - 50 % bei gleich-

zeitig verringerter Atemfrequenz.
SCHMITT et al. (54) wiesen bei Hunden unter Chlordiozepoxyd einen Abfall der Körpertemperatur nach.
Falls Diazepam das Vegetativum dämpft, so muß dieser Effekt einen günstigen Einfluß auf Patienten mit neurovegetativen Funktionsstörungen zur Folge haben. Nach MONNIER (42) handelt es sich dabei um Patienten, die an akuten reaktiven Emotionszuständen - wie Schreckneurosen, psychogenen Reaktionen, Drangzuständen - leiden oder neurasthenisch - depressive Zustandsbilder aufweisen wie Neurasthenie, Psychasthenie, chronische neurovegetative Dystonie und Depressionen mit neurovegetativer Symptomatik.
BIRKMAYER und WINKLER (8) verstehen unter "vegetativer Neurose" oder "vegetativer Dystonie" alle Krankheitsbilder, bei denen für die subjektiven Beschwerden der Patienten kein adäquater objektiver Organdefekt gefunden werden kann. Vegetative Dysregulationen sollen nach THIELE (61) niemals isoliert auftreten, sondern gemeinsam mit psychischen Störungen. Aus diesem Grunde sollte statt von "vegetativer Dystonie" von einem "psychovegetativen Syndrom" gesprochen werden. "Oft ist das psychovegetative Syndrom auch äußere Fassade einer Psychoneurose" (62).
Dennoch ist zwischen dem psychovegetativen Syndrom als einer Störung der sympathisch - parasympathischen Funktionen und den Neurosen, die Ausdruck gestörter Erlebnisverarbeitung sind, zu unterscheiden (67).
Als eine Art Brückensymptom sind beiden gemeinsam Angst und Minderwertigkeitsgefühle bei einer allgemein depressiven Grundstimmung (55).

POLZIEN (48), VON EIFF (13) und NIEDERLE (43) suchten nach Verbindungen zwischen somatischen Erscheinungen - wie Grundumsatz und Korntemperatur - mit psychischen Veränderungen.
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Korrelationen zwischen Neuroseintensität und Grundumsatz, Kerntemperatur sowie Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut bei neurovegetativ Labilen und Gesunden festzustellen. Es wird ferner nach dem Einfluß von Diazepam auf die genannten Punkte gefragt.

2 UNTERSUCHUNGSGUT

Den folgenden Ergebnissen liegen fortlaufende Grundumsatz- und Kerntemperaturmessungen sowie Sauerstoffsättigungsbestimmungen im venösen Mischblut von 40 Probanden zugrunde. Es handelte sich teils um Patienten der Medizinischen Poliklinik, teils um Medizinstudenten, die sich freiwillig zur Verfügung stellten.
Unter den 40 Probanden wurden in einer klinischen Untersuchung einige Tage vor den eigentlichen Versuchen 23 als "Normalpersonen" und 17 als "Patienten mit vegetativer Dystonie" eingestuft. Als "vegetativ dyston" wurde ein Patient nur dann angesehen, wenn wirklich jeder Organdefekt ausgeschlossen und kein objektiver Befund für seine subjektiven Beschwerden gefunden werden konnte. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, Hyperthyreosen, Hypertonien, Herzvitien, Stoffwechselanomalien und organische Depressionen auszuschließen. Ferner mußten diese Patienten eine relativ hohe Punktzahl in einem klinischen Test erreichen, der in der Medizinischen Poliklinik zur schnelleren und sicheren Erfassung von "vegetativen Dystonikern" entwickelt worden war.

3 VERSUCHSANORDNUNG

Die Versuche fanden entweder von 8.00 h bis 13.00 h oder von 14.00 h bis 19.00 h statt. Zu Beginn des Versuches mußten sich die Probanden im Untersuchungsraum einem psychologischen Test unterziehen, der unter 4.4 beschrieben werden soll. Anschließend folgte eine Ruhezeit von 60 min, wobei die Probanden - wie während der ganzen Versuchsdauer - leicht bekleidet auf einem Untersuchungsbett lagen. Die Raumtemperatur betrug bei allen Versuchen 22 ... 23^{o}C. Noch während dieser Ruhezeit wurde dem Probanden zur fortlaufenden Kerntemperaturmessung rectal ein Zweig eines Thermoelementpaares eingeführt.

Die Probanden wurden über den Verlauf der "Untersuchung" genau aufgeklärt, jedoch nicht über die Art der Medikation (einfacher Blindversuch!)

Der gesamte Versuch gliederte sich in einen Vor- und Hauptversuch mit einer Dauer von je 90 ... 120 min auf; bei beiden wurde die Rectaltemperatur kontinuierlich registriert. Während des Vorversuchs wurde der Grundumsatz mehrmals über eine Dauer von 15 min gemessen.
Am Ende des Vorversuches wurden Blutproben zur Sauerstoffsättigungsbestimmung abgenommen; anschließend wurde bei 23 Probanden 10 mg Diazepam i.v. und bei 17 Probanden ein Placebo i.v. injiziert.
Unmittelbar daran schloß sich der Hauptversuch an, bei dem wiederum mehrmals der 15 min - Grundumsatz bestimmt wurde. Am Ende des Hauptversuches wurde erneut Blut zur Ermittlung der Sauerstoffsättigung entnommen.
Am Ende der Versuche standen somit Ergebnisse von 23 Probanden mit Diazepammedikation und von 17 Probanden mit Placeboapplikation (Kontrolle) zur Auswertung zur Verfügung. Gegen Ende von Vor- und Hauptversuch mußte der Proband jeweils Urin lassen; darin wurde die Konzentration an Katecholaminen bestimmt (siehe: THIEL 60).
Der gesamten Untersuchung folgte ein psychologischer Abschlußtest.

4 METHODIK DER TEILUNTERSUCHUNGEN

4.1 Grundumsatzbestimmung

Verwendet wurde ein Diaferometer nach NOYONS (Hersteller: Kipp & Zonen). Bei diesem Gerät wird im sog. offenen System gemessen. Die Versuchsperson atmet unter einer Haube atmosphärische Luft von bekannter und konstanter Zusammensetzung ein. Die Ausatmungsluft wird gesplittet: Der größte Teil wird an die Atmosphäre geleitet, während nur ein kleiner Teil mit Hilfe eines Schlauches, der mit der Atemhaube verbunden ist, in das Analysengerät gelangt. Eine an den seitlichen Abschnitten der Haube befestigte Polyäthylenfolie wird dabei eng an den Hals des

Probanden angelegt.
Mit Hilfe einer Umwälzpumpe wurden 50 (l/min) Frischluft durch die Haube gesaugt; die Patienten können dabei ohne Behinderung aus- und einatmen. Das Atemvolumen pro Minute kann bei der gegebenen Versuchsanordnung nicht gemessen werden.

Die Methode des Diaferometers nach NOYONS (44) beruht auf einer Differenzmessung der Wärmeleitfähigkeit zweier verschiedener Gase oder Gasgemische. Zwei Hitzdrähte aus einer Pt / Ir - Legierung (Mess- und Referenzwiderstand) werden zusammen mit zwei Fixwiderständen zu einer Wheatstone'schen Brücke geschaltet. Die Brücke wird mit einer konstanten Gleichspannung aus einem Netzgerät versorgt. Meß- und Referenzwiderstände werden dadurch aufgeheizt und nach Einstellung des thermischen Gleichgewichtes auf konstanter Temperatur gehalten.
Der Referenzwiderstand befindet sich in einem Gasgemisch bekannter Zusammensetzung (z.B. trockene atmosphärische Luft); über den Meßdraht wird das zu untersuchende Gasgemisch geleitet. Hat das unbekannte Gasgemisch eine höhere thermische Leitfähigkeit als das Bezugsgemisch, so wird dem Meßdraht mehr Wärme durch Wärmeleitung entzogen. Seine Temperatur und somit sein Ohm'scher Widerstand nehmen ab, und die Brücke wird annähernd proportional zur Konzentration des Gases mit der geänderten thermischen Leitfähigkeit verstimmt.

Es wurde gemessen:

der respiratorische Quotient: $RQ = \frac{\Delta CO_2}{\Delta CO_2}$

die Wärmebildung (oder der Grundumsatz) in Kcal/d (aus dem Sauerstoffverbrauch und den aus dem RQ ermittelten respiratorischen Äquivalenten).

Die Meßwerte wurden durch ein Spiegelgalvanometer und ein Kymographion registriert; beide Anzeigeinstrumente waren parallel zur Diagnoale der Wheatstone'schen Brücke geschaltet.

4.2 Kerntemperaturmessung

Es wurden zwei Thermoelemente in Verbindung mit einem Lichtstrahlgalvanometer verwendet. Ein Zweig des Thermoelementpaares stellte die rectal eingeführte Sonde dar, der andere befand sich in einem Ölbad von konstanter Referenztemperatur (37,0°C).
Die Amplitude des Galvanometers wurde durch einen Nebenschlußwiderstand von 60 Ω begrenzt. Der Meßfehler wurde damit zu ± 0,01°C berechnet. Mit Hilfe des Kymographions wurde die Temperatur fortlaufend registriert. Der Papiervorschub im Kymographion wurde zu 0,2 mm/sec gewählt, die Ansprechempfindlichkeit betrug 0,04 (°C/mm). Die Zimmertemperatur wurde mit Hilfe einer Klimaanlage zwischen 22 und 23°C konstant gehalten; die Temperaturdrift war kleiner als 1 (°C/Versuch).

Die Rectalsonde mit dem Meßzweig des Thermoelementpaares wurde bei Versuchsbeginn möglichst weit (ca. 12 ... 15 cm) rectal eingeführt.

4.3 Bestimmung der Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut

Verwendet wurde ein AO - Oxymeter Typ 104001 von Hellige American Optical.
Mit dem genannten Oxymeter wird die Sauerstoffsättigung nichthämolysierter Blutproben durch Bestimmung des Verhältnisses der Lichtmengen von diffus reflektiertem Licht der Wellenlängen 650 nm und 805 nm (letztere isosbestisch) gemessen (30).
Durch die Benutzung von zwei verschiedenen Lichtwellenlängen wird das Meßergebnis innerhalb des Bereiches eines Hämatokrits von 25 - 80 % von diesem unabhängig.
Es ergeben sich Absolutwerte für die Sauerstoffsättigung zwischen 40 ... 100 % der Skala. (Das Gerät erlaubt, die Sauerstoffsättigung ohne Umrechnung direkt in Prozent abzulesen.)

Am ungestauten Arm wurde bei den Probanden die Vena cubitalis punktiert;

2 ml Blut wurden dreimal in je einer 2 ml - Oxymeter-Spritze langsam aufgezogen. Der Spritzenkolben wurde vorher in Paraffinöl getaucht und mehrmals in der Spritze auf- und abgezogen, um sie möglichst luftdicht zu erhalten. Das Totvolumen der Spritze wurde mit einer Heparin - Lösung (ca. 100 000 I.E. Heparin auf 100 ml) aufgefüllt.
Bei der Blutentnahme wurde darauf geachtet, daß keine Luft angesaugt wurde und kein Schaum entstand. Die Spritze wurde mehrmals hin- und herbewegt, um Blut und Heparin zu vermischen. Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden die drei Proben in den Küvetten des AO - Oxymeters gemessen. Drei Proben wurden zu Ende des Vorversuches entnommen, drei weitere gegen Ende des Hauptversuches.

4.4 Psychologische Tests

4.4.1 MMQ und MPI

Die Probanden mußten sich zu Beginn des Versuches einem MMQ-Test ("Maudsley-Persönlichkeitsfragebogen" 17, 16), zu Ende des Versuches einem MPI-Test ("Maudsley Personality Inventory" 14) unterziehen. Beide Tests dienen zur Feststellung der "neurotischen Tendenzen" einer Testperson. Die Gültigkeit der einzelnen Fragen des MMQ wurde empirisch und unter Beachtung der neuzeitlichen Item-Analysis-Kautelen in einer Reihe von experimentellen Untersuchungen ermittelt. Mit dem MMQ können Neurotiker von nichtneurotischen Personen unterschieden werden. Außerdem erlaubt dieser Test innerhalb der normalen wie innerhalb der anormalen Bevölkerung die Unterscheidung von Personen nach Graden der Neuroseintensität.
Bei der Auswertung wird die Beantwortung jeder neurotischen Frage durch "JA" mit einem Punkt bewertet. Die Summe der Punkte aus allen Fragen des Tests stellt den Endwert der einer Person eigenen "neurotischen Tendenz" dar. Die Stärke dieser Tendenz kann wie folgt eingeteilt werden:

Testwert	Stärke der neurot. Tendenz
0 - 14	normal
15 - 20	Normalität zweifelhaft
21 - 26	abnorm
27	schwerwiegend abnorm

Der MPI mißt die "neurotische Tendenz" (N) und die Extraversion (E) einer Versuchsperson. Die "neurotische Tendenz" sensu EYSENCK (15) setzt sich zusammen aus: emotioneller Labilität, Nervosität, Hypersensivität, Introspektion, Streit- und Kritiksucht. Die Extraversion beinhaltet: Sorgenlosigkeit, allgemeine Aktivität, Streben nach Einfluß. Dysthymische Neurotiker sind nach EYSENCK introvertiert, Psychopathen und Hysteriker dagegen extravertiert. Bei Gesunden besteht zwischen E und N keine Beziehung, bei Neurotikern eine schwache Korrelation (Korrelationskoeffizient r = 0,3 - 0,4).

Tabelle zur Auswertung des MPI - Testes

Frage	Antwort	Punkte
N	JA	2
N	?	1
E	richtig	2
E	?	1

Die Skala der Neurose reicht bei der gegebenen Anzahl von Fragen beim MPI-Test von 0 bis 48 Punkten.

4.4.2 Objektive Analytic Anxiety Battery (von R.B.CATELL)

Neben dem Persönlichkeitstest nach EYSENCK wurde allen Probanden der Angst-Test von R.B.CATELL (in deutscher Bearbeitung von J.FAHRENBERG) vorgelegt. Bei Versuchsbeginn mußte das Formblatt A, am Versuchsende das Formblatt B ausgefüllt werden. Die Testunterlagen mit dem Auswertungsschema wurden freundlicherweise vom Institut für

Psychologie und Charakterologie der Universität Freiburg zur Verfügung gestellt.

Im einzelnen handelte es sich um:

den Untertest 241 (Allgemeine Widrigkeiten)
den Untertest 243 (Erfahrungen und Können)
den Untertest 249 (Peinliche Umstände)
die Angstskala

Für die gesamten psychologischen Tests benötigten die Probanden - je nach Testerfahrung - 40 bis 80 Minuten.

Am Ende des Versuches waren damit für jeden Probanden psychologische Daten vor und nach Diazepammedikation (oder vor und nach Placebogabe) für die statistische Auswertung gewonnen.

5 STATISTISCHE BERECHNUNGEN

Für die Berechnung der Standardabweichung wurde wegen der größeren Einfachheit für Rechenmaschinen die international gebräuchliche Computerformel verwendet:

$$\sigma' = \sqrt{\frac{1}{n}\sum x_i^2 - \frac{1}{n^2}\left(\sum x_i\right)^2}$$

Diese hängt nach einfacher Umformung wie folgt mit der durch GAUSS gegebenen und allgemein bekannten Formel für die Standardabweichung zusammen:

Umrechnungsformel: $\sigma = \sigma' \sqrt{\frac{n}{n-1}}$

Standardabweichung nach GAUSS: $\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\bar{x} - x_i)^2}{n-1}}$

Die Berechnung des mittleren Fehlers des Mittelwertes (s) und der Prüfgröße (t_1) richtete sich - wie bei WEBER (66) und FRANKE (20) angegeben - nach folgenden Formeln:

Mittlerer Fehler des Mittelwertes: $s = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$

Prüfgröße: $t_1 = \frac{\bar{x}}{\sigma} \sqrt{n}$

Anhand der Prüfgröße t_1 konnte mittels der Tabellen nach STUDENT (19) die statistische Sicherheit (%) der Meßergebnisse in Abhängigkeit vom Freiheitsgrad (f = n - 1) festgestellt werden.
($\bar{x}$ = Mittelwert; x_i = i-ter Einzelwert; n = Anzahl der Einzelwerte)

Zur Bestimmung der Korrelation zweier Meßreihen x und y wurden folgende bekannte Beziehungen benützt:

Korrelationskoeffizient: $r = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} \; S_{yy}}}$

Mit: $S_{xy} = \sum x_i y_i - \frac{1}{n} \sum x_i \sum y_i$

$S_{xx} = \sum x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum x_i^2)$

$S_{yy} = \sum y_i^2 - \frac{1}{n} (\sum y_i)^2$

Prüfgröße: $t_2 = r \sqrt{\frac{n - 2}{1 - r^2}}$

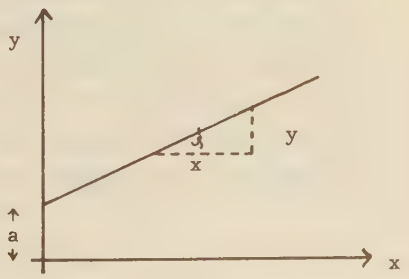
Die Prüfgröße t_2 diente dazu, anhand der STUDENT-Tabellen die statistische Sicherheit (%) der Korrelationen in Abhängigkeit vom Freiheitsgrad (f = n - 2) zu bestimmen.

($x_i \; y_i$ = i-tes Wertepaar der Meßreihe x, y)

Gleichung der Regressionsgeraden bei linearer Regression:

$y = ax + b$

$a = \tan \varphi = \frac{\Delta y}{\Delta x}$



6 VERSUCHSERGEBNISSE

Sämtliche erhaltenen Meßkurven für die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe wurden planimetrisch ausgewertet; dabei waren alle Kurven verwendbar. Bei einer Patientin, die noch unter dem Einfluß eines Verkehrsunfalles stand und daher ein sehr unruhiges Kurvenbild bot, konnte der Versuch zwei Wochen später wiederholt werden, diesmal mit verwertbaren Ergebnissen.

6.1 Respiratorischer Stoffwechsel

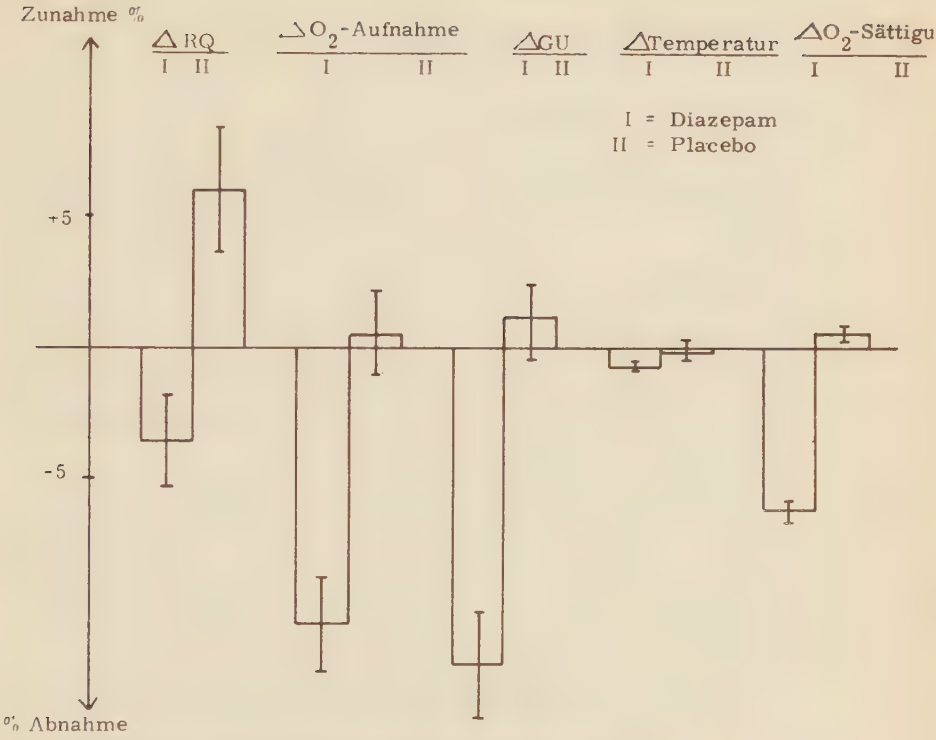
Der Mittelwert des RQ im Vorversuch vor Diazepammedikation betrug $0,870 \pm 0,019$; im Hauptversuch - also nach Diazepamgabe - lag er bei $0,835 \pm 0,019$. Der RQ verminderte sich also, und zwar um $-(0,035 \pm 0,015)$. Diese Veränderung ist bei einer Prüfgröße $t_1 = 2,06$ zu 97 % statistisch gesichert (2 σ -Grenze $\hat{=}$ 95 %).

Beim Kontrollversuch mit Placebomedikation bei 17 Probanden verhielt sich der RQ im Durchschnitt folgendermaßen:
Im Vorversuch betrug er $0,840 \pm 0,018$; im Hauptversuch lag er bei $0,890 \pm 0,027$. Er stieg um $0,050 \pm 0,022$ an. Dies ist mit einer Prüfgröße von $t_1 = 2,45$ zu 98,6 % statistisch gesichert.

Prozentual ausgedrückt nahm also der RQ nach Diazepam um $-(3,57 \pm 1,80)$ % ab und stieg nach Placebo um $+(6,0 \pm 2,4)$ % an (Bild 1 und 2).

Verhalten der Sauerstoffaufnahme:
Nach Diazepam sank die Sauerstoffaufnahme im Durchschnitt um $-(10,58 \pm 1,79)$ % ab. Diese Differenz ist mit einer Prüfgröße von $t_1 = 5,95$ statistisch gesichert ($t_1 = 3,79 \hat{=} 99,95$ %).
Die Sauerstoffaufnahme nahm nach Placebo um $+(0,48 \pm 1,68)$ % zu. Dies ist mit einer Prüfgröße von $t_1 = 0,28$ keine statistisch gesicherte

Bild 1:



△ %	Anzahl der Fälle n		$\bar{x} \pm s$		Prozent Irrtumswahrscheinlichkeit	
	Diazepam	Placebo	Diazepam	Placebo	Diazepam	Placebo
△RQ	23	17	-3,6 ± 1,8	+6,0 ± 2,4	5	1,4
$\triangle O_2$-Aufn.	23	17	-10,6 ± 1,8	+0,5 ± 1,7	< 0,01	78
△GU	23	17	-12,2 ± 2,0	+1,1 ± 1,5	< 0,01	42
△Temp.	23	17	-0,8 ± 0,1	-0,03 ± 0,06	< 0,01	65
$\triangle O_2$-Sättg.	21	17	+0,5 ± 0,4	+0,5 ± 0,4	< 0,01	17

Änderung. Läge der Wert innerhalb der 2 σ -Grenze, so müßte t_1 mindestens 1,75 betragen (Bild 1 und 2).

Verhalten des Grundumsatzes (GU):

Im Durchschnitt lagen die im Vorversuch gemessenen Istumsätze 8,9 % unter den aus den Tabellen nach BENEDICT (19) errechneten Sollumsätzen.

Nach Diazepam fiel der GU im Durchschnitt um - (178,7 $\pm$ 28,5) kcal/die. Diese Differenz ist bei einer Prüfgröße von t_1 = 6,26 statistisch gesichert (t_1 = 1,72 $\hat{=}$ 95 %).

In den Kontrollversuchen veränderte sich der GU durch Placebo um + (20,3 $\pm$ 28,5) kcal. Diese Änderung zeigt keine statistische Sicherheit. Die Prüfgröße t_1 beträgt hier 0,82.

In Prozent ausgedrückt veränderte sich der GU nach Diazepam um - (12,18 $\pm$ 2,00) %, nach Placebo um + (1,08 $\pm$ 1,48) % (siehe Bild 1 und 2).

Der Istumsatz (GU) sank nach Diazepamgabe in Abhängigkeit von seiner Ausgangslage ab (Bild 3):

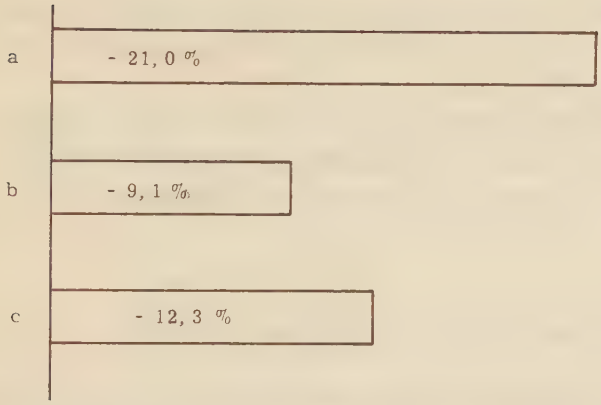
a) bei Probanden mit hohen Ausgangswerten um 21,0 %
b) bei Probanden mit normalen Ausgangswerten um 9,1 %
c) bei Probanden mit niedrigen Ausgangswerten um 12,3 %

Das bedeutet: Je höher der Istumsatz vor Diazepamgabe lag, umso tiefer sank er danach.

6.2 Kerntemperatur

Die Temperaturänderung nach Diazepam betrug im Durchschnitt - (0,303 $\pm$ 0,032) °C. Die Prüfgröße t_1 betrug 9,12; damit ist die Differenz statistisch signifikant (t_1 = 1,717 $\hat{=}$ 95 %).

Zum Vergleich sei die Temperaturänderung nach Placebo aufgeführt: - (0,014 $\pm$ 0,028) °C. Die Prüfgröße t_1 betrug hier 0,494, d.h. die Differenz hat eine hohe Irrtumswahrscheinlichkeit (t_1 = 1,75 $\hat{=}$ 95 %).



a = Ausgangs-GU + 280 kcal über Soll-GU
b = Ausgangs-GU ± 10 kcal über Soll-GU
c = Ausgangs-GU - 290 kcal unter Soll-GU

Bild 3: Die Größe der prozentualen Istumsatzänderung nach Diazepam in Abhängigkeit von der Ausgangs-GU-Höhe.

Diese Veränderungen in Prozent ausgedrückt: Nach Diazepammedikation fiel die Kerntemperatur der Probanden im Mittel um - $(0,8 \pm 0,1)$ %, nach Placebo um -$(0,03 \pm 0,06)$ %.
Auch bei der Angabe in Prozent ist die Veränderung nach Diazepam mit einer Prüfgröße von $t_1 = 8,34$ statistisch gesichert (Bild 1 und 2).

Der steilste Temperaturabfall betrug $0,56^{\circ}C$/20 min, die größte Temperaturdifferenz $0,82^{\circ}C$. Bei sechs Probanden stieg nach vorherigem Temperaturabfall durch die Diazepamgabe nach ca. 75 Minuten die Temperatur wieder an, und zwar durchschnittlich um $0,14^{\circ}C$.

Der nach Diazepam gesenkte GU stieg bei sämtlichen Patienten ca. 90 Minuten nach der Diazepamgabe im Durchschnitt um + (45,43 $\pm$ 27,00) kcal an. Dieser Anstieg zeigte eine statistische Sicherheit von 94,3 %. (Prüfgröße t_1 = 1,66)
Bei den Probanden mit Placeboinjektion trat nach 90 Minuten keine statistisch gesicherte Änderung des vorher erreichten GU mehr auf. Sie betrug - (40,6 $\pm$ 34,0) kcal. Die Prüfgröße t_1 = 1,22 liegt unter der 2 σ -Grenze.

6.3 Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut

Nach Diazepam fiel die Sauerstoffsättigung im Mittel um - (6,30 $\pm$ 0,39) % ab. Die Prüfgröße betrug t_1 = 16,9. Damit ist diese Änderung statistisch über 99,95 % gesichert.
Bei der Kontrolle nach Placebogabe betrug die Veränderung + (0,53 $\pm$ 0,37) %. Diese Differenz ist mit einer Prüfgröße von t_1 = 1,45 statistisch nicht signifikant (t_1 = 1,75 $\hat{=}$ 95 %). (Bild 1 und 2)

6.4 Psychologische Tests

Die Rohwerte der Ergebnisse aus den psychologischen Tests finden sich im Anhang nach dem Literaturverzeichnis.
Aus dem Verhältnis der Punkte für die "neurotische Tendenz" aus dem Fragebogen MMQ (Vorversuch) und dem Test MPI (Hauptversuch nach Diazepam bzw. Placebo) ist eine Abnahme der Tendenz nach Diazepammedikation ersichtlich. Setzt man diese Differenz (Δ MMQ / MPI) und die Veränderungen in den Angsttests A und B nach CATELL in Beziehung zu den Veränderungen der Meßergebnisse, die sich mit somatischen Verhältnissen befassen - wie GU, Kerntemperatur und venöse Sauerstoffsättigung -, so ergeben sich folgende Korrelationen:

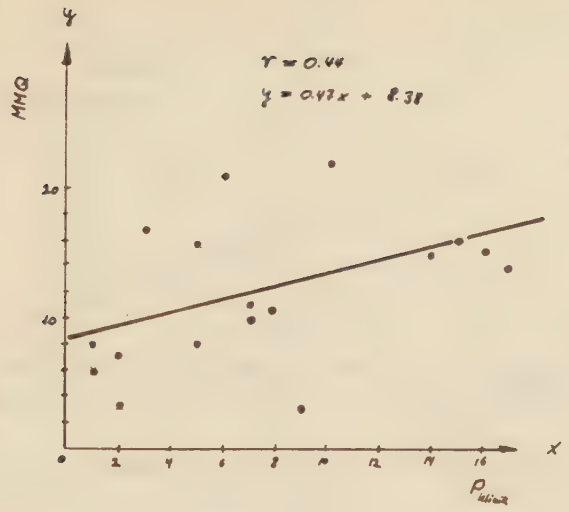


Bild 4: Punktzahl im Klinikfragebogen und Neuroseintensität im MMQ

a) Der prozentuale Abfall des GU nach Diazepam steht in Verbindung zu dem Wert Δ MMQ / MPI mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 15, 8 %. Der Korrelationskoeffizient beträgt r = 0, 31.

b) Der Abfall der Neuroseintensität (Δ MMQ / MPI) zeigt in Beziehung zur Verminderung der Sauerstoffaufnahme einen Korrelationskoeffizienten von r = 0, 32; das entspricht einer statistischen Sicherheit von 85, 7 %.

c) Probanden, die in ihrem klinischen Bild und nach der Punktzahl im Klinikfragebogen zur Beurteilung von psychovegetativen Syndromen als "vegetativ dyston" eingestuft wurden, wiesen in der Neurosenskala des MMQ-Testes eine hohe Punktzahl auf. Es ergab sich zwischen beiden Tests eine Korrelation mit r = 0, 44 bei 8 % Irrtumswahrscheinlichkeit (Bild 4).

d) Zwischen dem Betrag des Istumsatzes im Vorversuch und der Punktzahl der "neurotischen Tendenz" im MMQ-Test besteht eine negative Korrelation mit 5,1 % Irrtumswahrscheinlichkeit (r = -0, 48) (Bild 5).

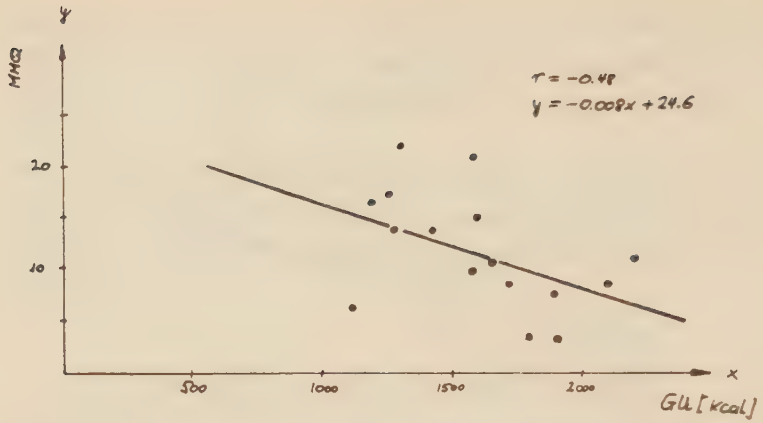


Bild 5: Grundumsatz und Neuroseintensität (MMQ) im Vorversuch

Das bedeutet: Probanden mit niedrigem GU zeigen eine größere "neurotische Tendenz" als Probanden mit hohen GU-Werten. Diese Beziehung ist nach Diazepamgabe nicht mehr vorhanden (r = 0, 11).

e) Es besteht eine Beziehung zwischen der Gesamtmenge der Katecholamine im Harn (während des Vorversuches) zu den Neurosepunkten im MPI-Test, und zwar mit 94, 9 % statistischer Wahrscheinlichkeit (r = 0, 48). Die Beziehung zu dem MMQ-Test ist geringer (85, 3 %; r = 0, 34).
Der Einfluß von Diazepam stört diese Beziehung (r = 0, 22).

f) Korreliert man die Veränderung der "neurotischen Tendenz" (MMQ / MPI) nach Diazepamgabe mit der Verminderung der Items im Test "Erfahrungen und Können", so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von r = 0, 30; das entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 17 %.
Bei Placebo besteht zwischen beiden Zahlenreihen eine unwahrscheinliche Beziehung (r = 0, 11).

g) Korrelationen zwischen der Änderung der Punktzahl im Angsttest nach CATELL (Δ Angst: Test A / Test B) und Veränderungen ande-

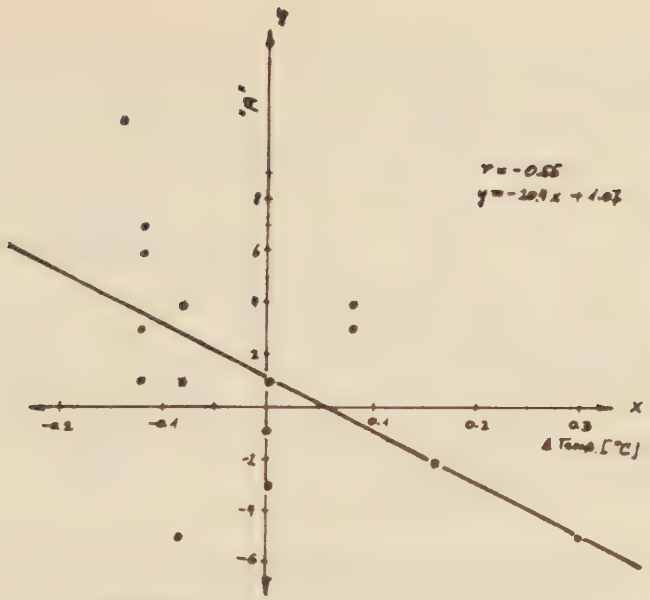


Bild 6: Temperaturänderung und Änderung in der Skala "Angst" (Placebo)

rer Meßergebnisse ergaben sich in folgenden Fällen:
Der Temperaturabfall nach Diazepam steht in keiner Korrelation zum Abfall der Punkte in der Angstskala (r = 0,06), während bei den 17 Probanden mit Placeboinjektion eine negative Korrelation zwischen diesen beiden Versuchsergebnissen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,3 % besteht. Der Korrelationskoeffizient beträgt hier r = - 0,55 (Bild 6).
Je weniger sich also nach Placebo die Temperatur ändert, umso höher wurde der Wert für "Angst" eines Probanden.

n) Zwischen der Temperaturdifferenz und der Änderung der Items für "Peinliche Umstände" ergibt sich nach Diazepamgabe eine Beziehung mit einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,45 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 3,4 %. Die Temperatur fällt also in dem gleichen Maße ab, wie dem Probanden Testsituationen weniger "peinlich" erschienen als vor der Diazepammedikation (Bild 7).

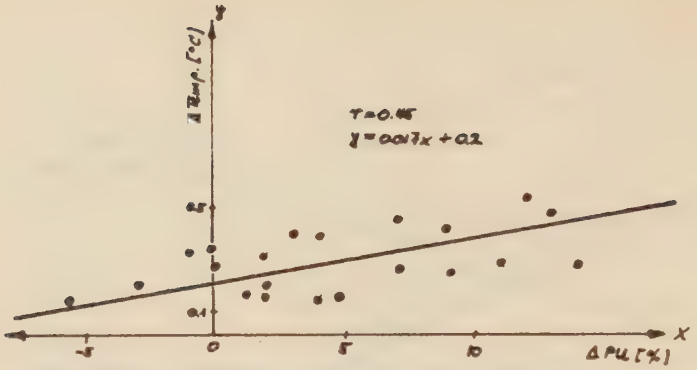


Bild 7: Veränderung der Temperatur und Veränderung der peinlichen Umstände (Diazepam)

i) Diazepam ließ den GU absinken und beeinflußte ebenfalls die Items für "Erfahrungen und Können". Nach Diazepam zeigten die Probanden insgesamt mehr Selbstvertrauen. Zwischen der Differenz des Betrages des GU und den Punkten für den psychologischen Test besteht eine Korrelation mit dem Koeffizienten r = 0,49; das entspricht einer statistischen Sicherheit von 98,2 %.
Bei der Kontrolle mit Probanden unter Placeboeinfluß ergibt sich eine äußerst unwahrscheinliche Beziehung zwischen beiden Meßreihen mit dem zufälligen Wert r = 0,11.

6.5 Korrelationen der Einzelergebnisse untereinander

Sämtliche Änderungen in den Meßergebnissen des Vor- und Hauptversuches von GU, Kerntemperatur und Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut wurden untereinander korreliert. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

a) Zwischen der Temperaturänderung (in %) nach Placebo und der Änderung des RQ (in %) besteht eine enge Korrelation mit r = 0, 59 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1, 3 %; unter Diazepammedikation ist diese Korrelation wiederum unwahrscheinlich (r = 0, 15). (Bild 8)

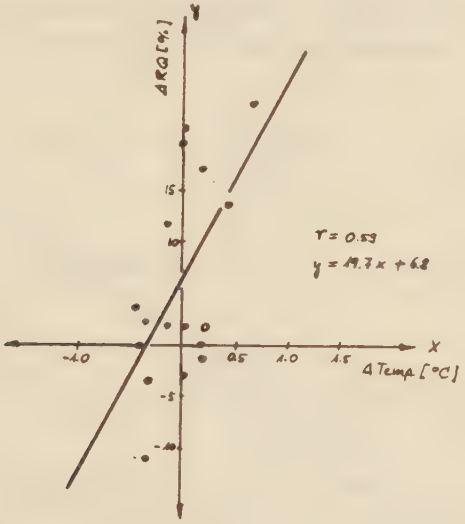


Bild 8: Temperaturänderung und Änderung des RQ (Placebo)

b) Unter Diazepameinfluß besteht praktisch keine Beziehung zwischen der Änderung des RQ (in %) und der Änderung der Sauerstoffaufnahme (in %), was aus dem Korrelationskoeffizienten r = 0, 20 zu ersehen ist; das entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von rund 20 %.

c) Die RQ-Änderung nach Placebo korreliert mit der Änderung der Noradrenalinausscheidung im Urin (r = 0, 44); statistische Sicherheit: 92 %.

d) Die Sauerstoffaufnahme und der RQ nehmen nach Diazepamgabe signifikant ab. Beide Differenzen stehen untereinander in Beziehung mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit von ca. 80 %. (r = 0,20).

e) Eine enge Korrelation ergab sich bei Placebo zwischen der absoluten Temperaturänderung und der Änderung in der Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 3,1 % bei einem Korrelationskoeffizienten r = 0,53 (Bild 9)

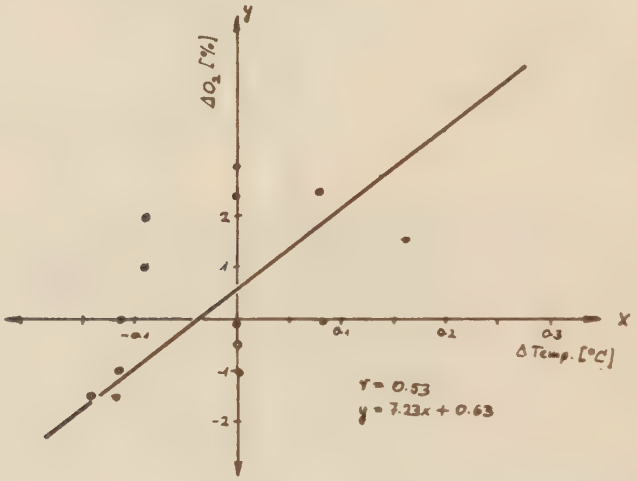


Bild 9: Temperaturänderung und Änderung der Sauerstoffsättigung (Placebo)

Nach Diazepamgabe findet sich diese Beziehung nicht mehr (r = 0,0).

f) Die Ausscheidung der Katecholamine im Urin sinkt nach Diazepam parallel mit der Sauerstoffaufnahme. Der Korrelationskoeffizient beträgt r = 0,52; das entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,9 % (Bild 10).

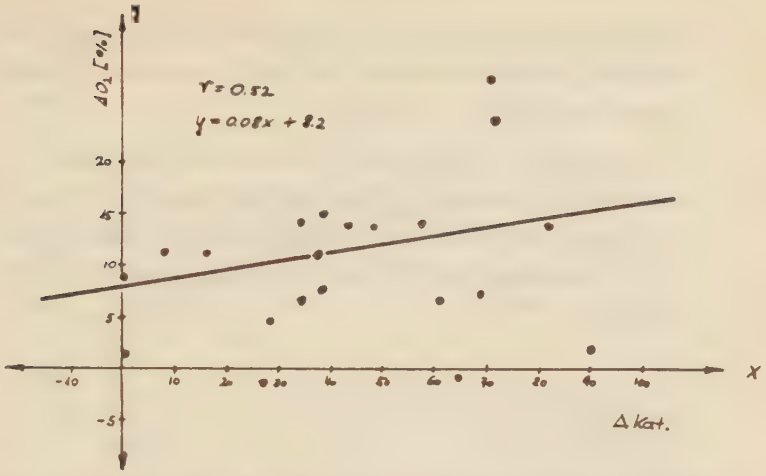


Bild 10: Abfall der Katecholamine und Abnahme der Sauerstoffaufnahme (Diazepam).

Nach Placebo korrelieren beide Meßreihen nicht mehr miteinander (r = 0, 12).

g) Der GU (in %) fällt nach Diazepam etwa im gleichen Sinne wie die Temperatur (in %) mit einer statistischen Sicherheit von 85, 7 % und einem Korrelationskoeffizienten r = 0, 32.

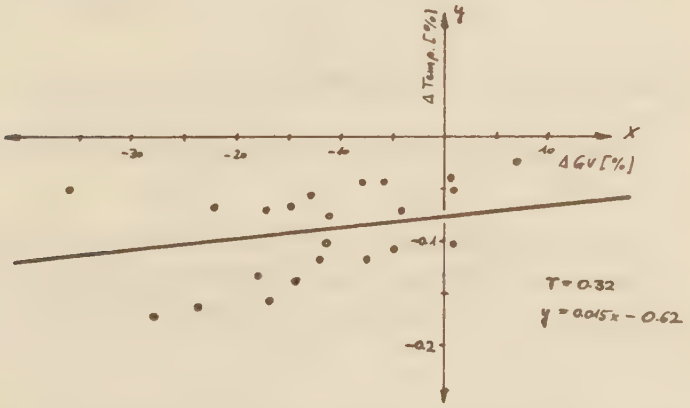


Bild 11: Temperaturabnahme und Abnahme des GU in % (Diazepam).

Bei den Kontrollprobanden, die einen Placebo erhielten, wurde ein Korrelationskoeffizient von r = 0, 12 gefunden. Beide Befunde korrelieren also nicht mehr miteinander.

h) Die Endtemperatur, welche die Probanden im Hauptversuch unter Diazepameinfluß erreichen, korreliert mit dem Istumsatz, den sie zur gleichen Zeit aufweisen. Bei einem Korrelationskoeffizienten von r = 0, 41 ist diese Korrelation mit 91, 8 % statistisch gesichert (Bild 12).

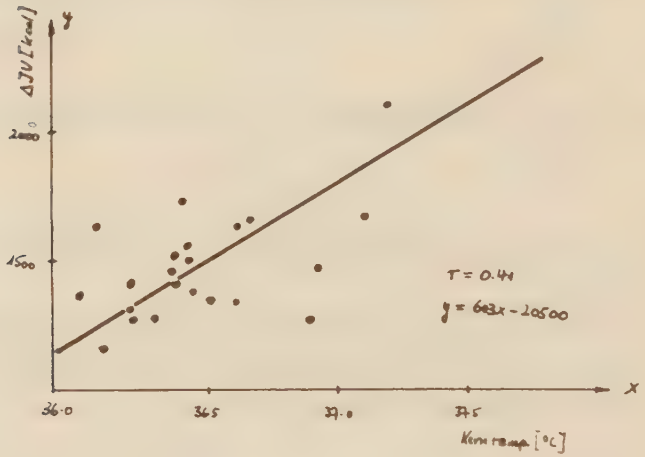


Bild 12: Istumsatz und Kerntemperatur (Diazepam).

Probanden mit Placeboapplikation zeigen diese Beziehung nicht (r = 0, 08).

i) Sämtliche Änderungen - sowohl nach Diazepam wie nach Placebo - des GU und der Sauerstoffaufnahme korrelieren untereinander bei prozentualer und bei absoluter Darstellung (Bild 13 und 14).

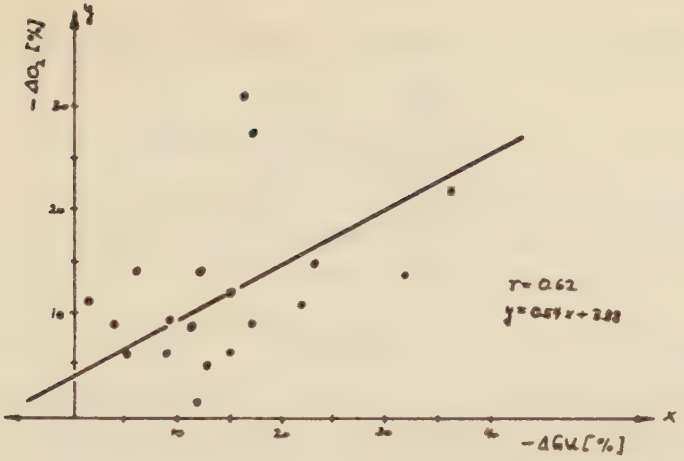


Bild 13: GU-Änderung und Änderung in der O_2-Aufnahme (Diazepam)

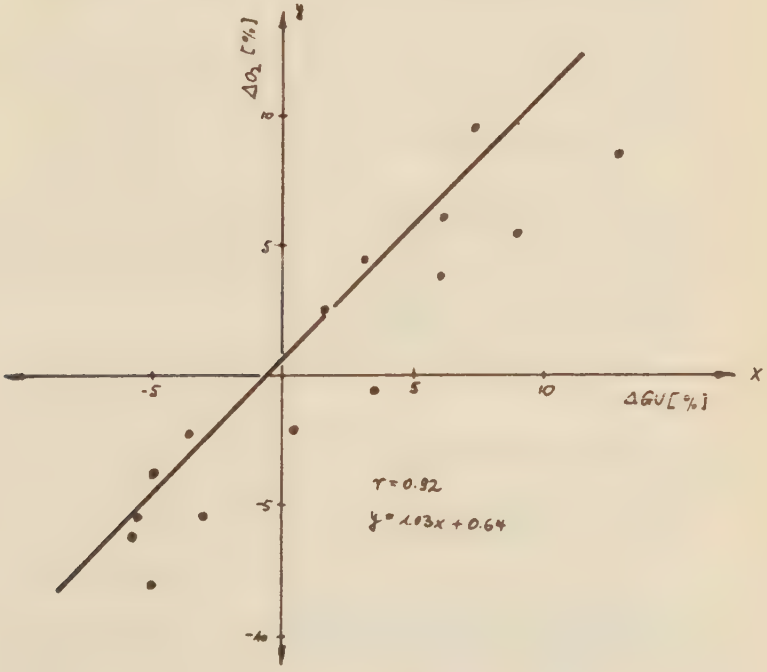


Bild 14: GU-Änderung und Änderung in der O_2-Aufnahme (Placebo)

Nach Diazepam: I GU $\underline{\text{korr.}}$ O_2-Aufnahme (absolut):
$r = 0,62 \triangleq 99,85\ \%$

II GU $\underline{\text{korr.}}$ O_2-Aufnahme (in %):
$r = 0,62 \triangleq 99,85\ \%$

Nach Placebo: I GU $\underline{\text{korr.}}$ O_2-Aufnahme (absolut):
$r = 0,89 \triangleq 99,5\ \%$

II GU $\underline{\text{korr.}}$ O_2-Aufnahme (in %):
$r = 0,92 \triangleq 99,95\ \%$

Aufgeschlüsselt nach "gesunden" und "vegetativ dystonen" Probanden, verhalten sich die Änderungen des GU, der Kerntemperatur und der Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut nach Diazepam wie folgt:

Gesunde Probanden:

1. Grundumsatz: $-(259,0 \pm 19,2)$ kcal/die
$t_1 = 5,23 \triangleq$ über 99,95 %

2. Kerntemperatur: $-(0,52 \pm 0,017)\ ^{\circ}C$
$t_1 = 5,98 \triangleq$ über 99,95 %

3. Sauerstoffsättigung: $-(6,30 \pm 0,82)\ \%$
$t_1 = 12,7 \triangleq$ über 99,95 %

Vegetativ dystone Patienten:

1. Grundumsatz: $-(116,9 \pm 19,3)$ kcal/die
$t_1 = 5,21 \triangleq$ über 99,95 %

2. Kerntemperatur: $-(0,24 \pm 0,01)\ ^{\circ}C$
$t_1 = 10,0 \triangleq$ über 99,95 %

3. Sauerstoffsättigung: $-(5,90 \pm 0,82)\ \%$
$t_1 = 12,7 \triangleq$ über 99,95 %

Daraus erhellt, daß zwischen Gesunden und vegetativ Dystonen nach Diazepamgabe bei diesen Befunden kein Unterschied besteht.

7 DISKUSSION

7.1 Diskussion der Meßmethoden

Das Verhalten von GU, Kerntemperatur und Sauerstoffsättigung im venösen Blut wurde bei 23 Probanden unter dem Einfluß von Diazepam und bei 17 Probanden zur Kontrolle mit einem Placebo im einfachen Blindversuch untersucht. Bei Erprobung von Medikamenten wird, um Täuschungen durch Suggestiveffekte und Scheinwirkungen auszuschließen, des öfteren der doppelte Blindversuch angewandt; doch erscheint auch diese Versuchsanordnung nicht sicher, da selbst Placebos im doppelten Blindversuch eingebildete Wirkungen auslösen können (24).

Bei den vorliegenden Versuchen sollten nicht unbedingt vergleichende Grundumsatzbestimmungen durchgeführt werden, deshalb wurde nicht der Ruhe - Nüchternumsatz benötigt, wie er von MAGNUS - LEVY (38) definiert worden ist. Daher konnte auch auf die strenge Einhaltung der Ruhebedingungen nach GÖPFERT (22) verzichtet werden.

ROSSIER (51) gibt für das zur GU-Messung verwendete Diaferometer mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor eine Fehlerbreite von nur $\pm$ 1 % an. Dieser Wert dürfte etwas zu optimistisch sein, erreichen doch vergleichbare moderne Analysengeräte - wie Gaschromatographen mit Hitzdrahtdetektor - nur unter besonders günstigen Bedingungen diese Präzision der Meßwerte.
Daneben besteht noch folgende Schwierigkeit:
Änderungen im Kohlendioxydgehalt eines nachzuweisenden Gasgemisches sind für ein Diaferometer mit relativ hoher Empfindlichkeit erfaßbar, da die Wärmeleitfähigkeit von Kohlendioxyd (λ = 0,000032 cal cm^{-1}, sec^{-1}, grd^{-1}) niedriger ist als zum Beispiel die von Sauerstoff (λ = 0,000056) oder Stickstoff (λ = 0,000052). Da sich die Wärmeleitfähigkeiten von Stickstoff und Sauerstoff etwa gleichen, ist die Bestimmung der Sauerstoffkonzentration in Stickstoff mit nur geringer Auflösung möglich.

Sie ist aber dann hinreichend sicher, wenn vor der Analyse die Kohlensäure vollständig absorbiert wird (18).
LELLAU (35) verglich Sauerstoff- und Kohlendioxydanalysen aus dem geschlossenen System des Diaferometers im Verhältnis zur atmosphärischen Luft mit der Methode der Scholander'schen Mikrogasanalyse und konnte feststellen, daß Richtigkeit und Präzision eines Diaferometers für die vorliegenden klinischen Zwecke durchaus hinreichend sind.
Aus der engen Beziehung zwischen der Sauerstoffaufnahme und dem GU läßt sich ablesen, daß bei der vorliegenden Arbeit mit einer relativ hohen, d.h. völlig ausreichenden Meßgenauigkeit gearbeitet wurde (Bild 13 und 14

Für klinische Zwecke wird die Rectaltemperatur als repräsentativ für die Temperatur des Körperkernes angesehen (32). Zahlreiche Autoren haben jedoch die Brauchbarkeit der Rectaltemperatur als Maß für die Kerntemperatur des Menschen angezweifelt (7, 25). Die Temperatur des Rectums hängt stark von den venösen Plexus, von Krankheiten im Abdomen, von körperlicher Arbeit und anderen örtlichen Einflüssen ab. Das tritt besonders zutage, wenn sich ein Proband in einem Raum ohne Indifferenztemperatur befindet. Während der geschilderten Versuche blieb die Raumtemperatur mittels eines Thermostaten im "Behaglichkeitsbereich" des Probanden.
Größere Sicherheit würde die Messung der Harntemperatur bieten. Vom Gesichtspunkt der Thermoregulation gesehen wäre es sinnvoll, die Temperatur des Hypothalamus als Bezugspunkt zu wählen (26). Aus methodischen Gründen lassen sich beide Möglichkeiten beim Menschen kaum anwenden.

VAN KAMPEN und ZIJELSTRA (64) geben für die spektrophotometrische Messung der Sauerstoffsättigung im Blut eine Meßgenauigkeit von 1,2 ... 2,5 % an.

7.2 Diskussion der Versuchsergebnisse

Die Annahme verschiedener Autoren (47, 43, 40), Neurotiker hätten einen erhöhten Grundumsatz, kann nicht bestätigt werden. Zu der gleichen Ansicht kommt auch GRAFE (23), der berichtet:

> "Gerade die vasomotorische Neurose, die in ihrem klinischen Bild so sehr hyperthyreotischen Störungen ähneln kann, läßt Erhöhungen des Umsatzes mit solcher Regelmäßigkeit vermissen, daß wir hier das beste differentialdiagnostische Unterscheidungsmerkmal gegenüber den wohl stets mit Steigerungen einhergehenden Hyperthyreosen vor uns haben."

Im Durchschnitt lagen unsere Probanden mit ihrem Istumsatz 8,9 % unter dem Sollumsatz, ebenso wie die "vegetativ Dystonen", die - wie aus Bild 4 zu ersehen ist - auch eine hohe "neurotische Tendenz" aufweisen. Die Tatsache, daß die gemessenen Istumsätze unter den aus den Tabellen von BENEDICT errechneten Sollumsätzen lagen, läßt sich folgendermaßen interpretieren, die Richtigkeit dieser Tabellen vorausgesetzt:
POPP (49) beschreibt eine Erniedrigung desGU bei Erhöhung des RQ. Die bei der vorliegenden Arbeit bestimmten respiratorischen Quotienten ergaben folgende Werte:

Im Vorversuch vor Diazepam	$0,870 \pm 0,018$
Im Hauptversuch nach Diazepam	$0,830 \pm 0,019$
Im Vorversuch vor Placebo	$0,840 \pm 0,018$
Im Hauptversuch nach Placebo	$0,890 \pm 0,027$

Damit liegen sie über den von RICHARDSON (50) mit 0,70 bis 0,85 angegebenen Normalwerten. Folglich müssen bei diesen leicht erhöhten respiratorischen Quotienten - entsprechend POPP - die gemessenen Grundumsätze etwas unter den Sollwerten liegen. Mit - 8,9 % liegen die Grundumsätze noch in der von BANSI und anderen Autoren (5, 34, 9) angegebenen Fehlergrenze von $\pm$ 15 %.

Der hier beobachtete erhöhte RQ ist daher wohl Folge einer Hyperventilation der Probanden, da er zu Beginn der Vorversuche und nach Gabe von Placebo, als die Probanden durch die Injektion und Blutabnahme in ihrer Ruhe und Ausgeglichenheit gestört worden waren, besonders hoch lag. Die Medikation von Diazepam erfolgte auf die gleiche Weise wie die von Placebo. Die Probanden wurden also ebenso alteriert, jedoch trat dabei eine Verminderung des RQ um - (3,57 $\pm$ 1,80) % mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 3 % auf. Dieser Abfall des RQ ist somit im Hinblick auf die Erhöhung des RQ nach Placebo um + (6,0 $\pm$ 2,4) % als besonderer Effekt von Diazepam zu werten.

Besonders hoch lagen die respiratorischen Quotienten - nicht aber die Grundumsätze - bei Probanden mit vegetativen Syndromen. Gesunde Probanden erreichten respiratorische Quotienten von durchschnittlich 0,84 gegenüber einem Wert von 0,87 bei vegetativ dystonen Patienten. Wie aus Bild 5 ersichtlich, hatten Probanden mit einem hohen GU eine niedrige Neuroseintensität im MMQ-Test. Daraus folgt sicher nicht die These: "Kleine Menschen haben einen niedrigen Grundumsatz und sind daher Neurotiker". Vielmehr ergab sich dieser Befund rein zufällig auf Grund der Auswahl der Probanden: Bei den gesunden Versuchspersonen handelte es sich ausschließlich um junge und großgewachsene Studenten, während die vegetativ Dystonen durchwegs ältere und kleinere Patienten waren.

Der Grundumsatz könnte damit bei allen Probanden auf das Niveau abgefallen sein, das VON EIFF (12) als "Grundumsatz im engeren Sinne" bezeichnet. Diese Abnahme des Grundumsatzes um durchschnittlich - (12,2 $\pm$ 2,0) % deckt sich mit den Befunden anderer Autoren, die sich mit dem Einfluß von Diazepam auf den Basalstoffwechsel beschäftigt haben (68, 53, 11, 56). Ursache für den Abfall des GU ist wahrscheinlich die muskelrelaxierende Wirkung von Diazepam. Dieser Effekt einer verminderten Spannung der quergestreiften Muskulatur ergibt auch nach VON EIFF bei Hypnose den "Grundumsatz im engeren Sinne".

Nach Diazepammedikation fiel die Aufnahme von Sauerstoff um - (10,6 ± 1,8) % ab.. MLCZOCH und WITEK (41) dagegen kamen zu einem anderen Ergebnis: "Die Sauerstoffaufnahme ist vor und nach Diazepam gleich. Nur bei Patienten mit obstruktivem Lungenemphysem oder Arteriosklerose tritt eine Verminderung der Sauerstoffaufnahme ein".

Die Kerntemperatur sank im Vorversuch, wo der Proband auf dem Untersuchungsbett ruhte, ab, blieb gleich oder stieg an und erreichte nach einer bestimmten Zeit ein gleichbleibendes Niveau als Zeichen dafür, daß sich nun Wärmebildung und Wärmeabgabe im Gleichgewicht befanden. Auf diesem Niveau blieb die Kerntemperatur nach Placebo. Nur bei einigen Probanden stieg sie nach Placebo noch einmal an, wohl als Reaktion auf den Stress, den die Probanden durch den weiteren Untersuchungsgang erlitten. Der neuerliche Anstieg kann aber auch Ausdruck der täglichen Temperaturschwankungen innerhalb der physiologischen Norm sein. Nach Diazepam dagegen sank die Temperatur ohne Ausnahme, und zwar ungefähr in der Weise wie in Hypnose, wo nach POLZIEN (48) die Temperatur maximal um 0,8°C fiel. Dieser Temperaturabfall nach Diazepam dürfte aber nur im formalen Ablauf an Hypnose erinnern, da er dort gänzlich unterschiedlich interpretiert werden muß.

Interessant ist, daß hingegen SALEM (52) unter Chlordiazepoxyd keinen sicheren Einfluß auf die Kerntemperatur feststellen konnte; allerdings zeichnete dieser Autor die Rectaltemperatur nicht fortlaufend auf, sondern maß nur sporadisch die orale Temperatur. SCHMITT, KAPPEY und ALBERS (54) fanden bei Hunden unter Chlordiazepoxyd eine Senkung der Rectaltemperatur bei gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffverbrauch, allerdings nur bei Kältebelastung. Im Warmbereich, so folgerten sie, habe Chlordiazepoxyd keine spezifische Wirkung auf die Thermoregulation; die Senkung der Kerntemperatur, die sich zeigte, sei vielmehr die Folge einer gesteigerten Hautdurchblutung.
Nach ASCHOFF (3) unterliegt die Kerntemperatur des Menschen im Laufe eines Tages einer gesetzmäßigen Schwankung: Sie steigt allmählich an und erreicht gegen 16 Uhr ein Maximum. Dieses Phänomen konnte bei

einigen Probanden, die nachmittags den Versuch absolvierten und einen Placebo bekamen, bestätigt werden. Diazepam durchbrach dieses Gesetz. Bei allen Probanden, auch bei denen, die am Nachmittag untersucht wurden, sank die Kerntemperatur unter Diazepam statistisch gesichert ab.

Bei der Thermoregulation handelt es sich um einen Steuervorgang nach folgender Definition: "Eine Größe wird auf Grund fortlaufender Messung und entsprechender korrigierender Eingriffe konstant gehalten" (65). Die Stellglieder dieses Steuerkreises sind die inneren Organe, Skelettmuskeln, Hautgefäße und Schweißdrüsen. Das Vegetativum ist an zentralen Anteilen und bei der Übermittlung von Steuerimpulsen an die Stellglieder bei der Thermoregulation beteiligt. Wirkt Diazepam auf das Vegetativum, so könnte es auch Einfluß auf die Thermoregulation gewinnen. Da unter Diazepam die Wärmebildung, also der Grundumsatz, und der Tonus der Skelettmuskulatur, welcher der Steuerung der Wärmebildung dient (59), abnimmt, kann man einen peripheren Angriff des Diazepam auf die Wärmeregulation diskutieren. Bei den Versuchen unter Diazepam zeigte sich, daß die Regelung der Temperatur einem poikilothermen Verhalten zustrebt. In Bild 12 ist dies dargestellt. Frühgeborene machen eine kurze Phase der Thermolabilität durch, bis sie zu einem thermostabilen Lebewesen werden (58). Danach kann man das Temperaturverhalten unter Diazepam als eine Art Regression in eine frühere Entwicklungsstufe auffassen.

Nicht ohne Schwierigkeiten dürfte es sein, das Verhalten der Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut nach Diazepam zu interpretieren. Bei allen Probanden fiel die Sauerstoffsättigung ab, so daß eine größere Sauerstoffausnutzung angenommen werden kann. Es läßt sich ferner vermuten, dieser Sauerstoff sei dem Gehirn zugute gekommen, da Diazepam einen zentralen Angriffspunkt besitzt. Laut BORNSTEIN (10) ist diese Annahme jedoch nicht erlaubt, da der Sauerstoff des venösen Blutes nicht als Indikator für den Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus oder eines Teiles von ihm angesehen werden darf.
Der zentral - dämpfende Effekt von Diazepam legt die Annahme nahe, daß

"Dämpfung" ein aktiver energiefordernder Prozeß ist und daher viel Sauerstoff benötigt.

Bei den Kontrollprobanden mit Placebo besteht eine enge Korrelation ($r = 0,53$) zwischen Änderung der Temperatur und Änderung in der Sauerstoffsättigung mit 3,1 % Irrtumswahrscheinlichkeit (Bild 9). Nach Diazepam findet sich diese Korrelation nicht mehr ($r = 0,0$); Diazepam muß also irgendwelche biologischen Vorgänge im Körper entkoppeln.

Zur Beurteilung der gefundenen Korrelationen gibt FREUDENBERG (21) bestimmte Richtlinien an. Ein Korrelationskoeffizient $r = 0 \ldots 0,25$ hat keine praktische Bedeutung und kann auch rein zufällig entstanden sein; bei $r = 0,25 \ldots 0,50$ besteht ein geringer, bei $r = 0,50 \ldots 0,75$ ein erheblicher und bei $r = 0,75 \ldots 1$ ein sehr enger Zusammenhang. Natürlich ist der Korrelationskoeffizient allein nur bedingt aussagekräftig. Von Bedeutung ist ferner die Anzahl der untersuchten Fälle, die in die Prüfgröße eingeht, aus der wiederum anhand der STUDENT-Tabellen die statistische Wahrscheinlichkeit für die Sicherheit der gefundenen Korrelationen zu ersehen ist.
Nach Auffassung von HOFSTÄTTER (27) bestehen in der Biologie und bei Meßwerten, die sich aus psychologischen und somatischen Daten des Menschen ergeben, niemals enge Korrelationen, sondern höchstens Beziehungen. Als Schwellwert für die statistische Sicherheit einer solchen Beziehung kann eine Grenze von 80 % angenommen werden; alle Werte, die unterhalb dieser Schwelle liegen, sind als Untergrundkorrelationen zu betrachten, die mit dem untersuchten Problem nichts zu tun haben.

In der vorliegenden Arbeit wurden überwiegend Korrelationen zwischen psychologischen und somatischen Befunden von mehr als 80 % statistischer Sicherheit festgestellt.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Bei 23 Probanden wurden im einfachen Blindversuch - vor und nach Diazepamgabe - der Grundumsatz, die Kerntemperatur, die Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut und die Neuroseintensität bestimmt.
Zur Kontrolle wurden bei 17 Probanden mit einem Placebo die gleichen Daten gemessen. Von den insgesamt 40 Probanden waren 23 "Gesunde" und 17 "vegetative Dystoniker".
(Die Übereinstimmung der beiden Zahlen 23 und 17 ist rein zufällig, d.h. bei den 23 Probanden mit Diazepamgabe handelte es sich nicht etwa um die 23 "Gesunden".)
Folgende Ergebnisse wurden festgestellt:

a) Zwischen Gesunden und vegetativ Dystonen konnte ein Unterschied nur im respiratorischen Quotienten gefunden werden.

b) Bei allen Probanden nahmen im Durchschnitt nach Diazepammedikation der Grundumsatz um - $(12,2 \pm 2,0)$ %, die Sauerstoffaufnahme um - $(10,6 \pm 1,8)$ %, die Kerntemperatur um - $(0,8 \pm 0,1)$ % und die Sauerstoffsättigung um - $(6,3 \pm 0,4)$ % ab.
Alle Änderungen sind statistisch signifikant.

c) Vor und nach Placebogabe bestanden keine gesicherten Unterschiede in den einzelnen Messungen.

d) Zwischen der Änderung in den psychologischen Daten und den Unterschieden der somatischen Meßwerte konnten einige Korrelationen gefunden werden.

10 TABELLEN UND VERSUCHSPROTOKOLLE

Diazepam

	Soll-GU	Ist-GU vorher	Ist-GU nachher	Δ GU	RQ vorher	RQ nachher	ΔO_2% O_2Sättig.	Δ O_2- Verbrauch	G=Gesund K=veget.dyst.
1	2270	2140	2120	- 20	0,87	0,88	-	-0,024	K
2	1700	1450	1300	-150	0,89	0,86	-6,0	-0,010	K
3	2020	1460	1405	- 55	1,00	0,79	-8,5	-0,015	K
4	1480	1510	1385	-115	0,84	0,82	-6,5	-0,022	K
5	1660	1895	1660	-235	0,93	0,84	-5,5	-0,020	K
6	1830	1730	1630	-100	0,84	0,92	-7,0	-0,027	K
7	1380	1320	1150	-170	0,90	0,96	-6,5	-0,016	K
8	1640	1650	1520	-130	0,86	0,82	-7,5	+0,003	K
9	1870	1600	1610	+ 10	1,02	0,99	-7,0	-0,005	K
10	1830	1580	1520	- 60	0,83	0,68	-4,5	-0.019	K
11	1760	1600	1380	-220	1,15	1,08	-2,0	-0,087	K
12	1940	2160	1540	-620	0,92	0,79	-8,0	-0,054	G
13	1800	1590	1280	-310	0,79	0,89	-8,0	0,041	G
14	1760	2090	1730	-360	0,85	0,78	-	-0,025	G
15	1830	1860	1650	-210	0,85	0,84	-3,5	-0,032	K
16	1750	1540	1290	-250	0,73	0,75	-7,0	-0,029	G
17	1670	1690	1500	-190	0,78	0,79	-8,0	-0,021	G
18	1830	1660	1490	-170	0,85	0,75	-6,5	-0,004	G
19	1750	1680	1470	-200	0,79	0,81	-3,5	-0,031	G
20	1900	1610	1340	-270	0,87	0,80	-8,0	-0.036	G
21	1620	1550	1340	-200	0,83	0,73	-6,5	-0,075	G
22	1520	1480	1495	+ 15	0,85	0,88	-5,5	+0,008	K
23	1720	1370	1285	-100	0,75	0,76	-7,0	-0,013	K

Diazepam

	T_1 Beginn Vorvers.	T_2 Ende Vorvers.	T_3 Beginn Hauptvers.	T_4 Ende Hauptvers.	Δ Temp.	Angst A	Angst B	Widrig-keiten A	Widrig-keiten B
1	37,62	37,48	37,54	37,22	-0,28	15	10	31	27
2	36,84	36,78	36,66	36,50	-0,16	13	14	31	26
3	37,42	36,62	36,62	36,30	-0,32	10	10	12	18
4	36,54	36,50	36,54	36,42	-0,12	12	21	23	21
5	37,86	37,50	37,50	37,14	-0,32	14	18	21	17
6	37,46	36,72	36,76	36,64	-0,24	26	19	27	20
7	36,70	36,46	36,46	36,22	-0,24	17	24	29	34
8	36,78	36,58	36,46	36,38	-0,20	11	18	19	29
9	36,66	36,26	36,26	36,14	-0,14	5	5	23	21
10	36,58	36,62	36,62	36,38	-0,24	17	14	19	23
11	36,98	36,54	36,50	36,10	-0,40	17	21	25	24
12	36,62	36,58	36,58	36,48	-0,10	8	16	19	24
13	36,82	36,82	36,82	36,30	-0,52	7	13	24	21
14	36,82	36,62	36,62	36,42	-0,20	8	12	14	19
15	37,22	36,90	36,90	36,66	-0,24	23	10	33	23
16	36,90	36,50	36,50	36,30	-0,20	8	10	28	29
17	37,02	36,74	36,74	36,42	-0,32	10	18	32	27
18	37,46	37,14	37,14	36,32	-0,82	5	7	28	25
19	38,06	37,78	37,78	37,38	-0,40	11	10	22	24
20	37,46	36,98	36,98	36,50	-0,48	6	7	29	31
21	37,42	37,06	37,06	36,62	-0,44	12	8	28	30
22	37,34	37,10	37,10	36,94	-0,16	13	18	34	24
23	37,14	37,26	37,26	36,90	-0,36	15	23	20	17

Diazepam

	Peinliche Umstände A	Peinliche Umstände B	Können Erfahrungen A	Können Erfahrungen B	MPI Neurose-Intensität	MMQ Neurose-Intensität	Klinik-frage-bogen
1	35	24	32/11	44/14	28	17	6
2	27	22	36/13	43/16	28	11	10
3	19	17	23/ 9	35/13	20	21	12
4	27	33	38/14	52/17	22	13	9
5	20	21	24/11	34/16	42	21	9
6	33	26	26/11	43/17	43	18	11
7	39	30	37/11	42/13	38	26	15
8	39	37	26/12	45/16	20	18	14
9	24	22	25/10	33/11	6	12	11
10	25	25	35/12	35/12	18	18	12
11	33	30	44/15	45/15	28	15	14
12	19	15	29/11	39/15	26	8	1
13	25	13	34/13	24/10	8	10	2
14	6	9	28/11	33/13	16	4	4
15	14	0	24/10	37/11	38	23	13
16	16	14	33/11	34/13	26	16	2
17	27	27	27/10	38/16	30	11	7
18	26	19	34/12	41/14	20	4	6
19	23	16	19/ 8	20/ 9	32	13	1
20	27	14	30/13	27/11	5	4	0
21	31	28	36/14	43/15	22	6	0
22	39	41	46/15	50/16	28	22	13
-	34	30	24/11	51/16	27	15	17

Placebo

	Soll-GU	Ist-GU vorher	Ist-GU nachher	GU	RQ vorher	RQ nachher	O_2% O_2Sättg.	O_2-Verbrauch	G=Gesund K=veg. dys
1	1410	1200	1215	- 15	0,77	0,76	+1,0	+0,004	K
2	1740	1600	1790	+190	0,70	0,85	+0,5	+0,022	K
3	1390	1280	1220	- 60	0,82	0,72	-1,5	-0,008	K
4	1490	1250	1210	- 40	0,78	0,75	+3,0	-0,004	G
5	1430	1210	1245	+ 35	0,81	0,83	-1,0	+0,008	G
6	2030	1840	2000	+160	0,99	0,98	0	+0,025	G
7	1840	1690	1610	- 80	0,75	0,75	-1,5	-0,013	G
8	2070	2190	2080	-110	0,91	1,07	-1,0	-0,027	G
9	1740	1610	1710	+110	0,89	0,93	-1,0	+0,011	G
10	2100	2090	2270	+180	0,85	1,05	+2,0	+0,017	G
11	1990	1920	1780	-140	0,89	1,07	0	-0,030	K
12	1490	1150	1100	- 50	0,91	0,93	+1,0	-0,009	G
13	1790	1650	1710	+ 60	0,85	0,97	+2,0	-0,002	G
14	2000	1790	1860	+ 70	0,92	0,94	+2,5	+0,029	G
15	1810	1445	1530	+ 85	0,84	0,84	+2,5	+0,013	K
16	1400	1345	1315	- 30	0,86	0,88	0	-0,005	K
17	1760	1670	1620	- 50	0,75	0,86	+1,5	-0,013	G

Placebo

	T_1 Beginn Ververs.	T_2 Ende Vorvers.	T_3 Beginn Hauptvers.	T_4 Ende Hauptvers.	Temp.	Angst A	Angst B	Widrig-keiten A	Widrig-keiten B
1	36,90	36,66	36,66	36,58	-0,08	10	15	23	26
2	36,66	36,14	36,14	36,14	0	14	15	23	16
3	36,96	36,88	36,88	36,76	-0,12	11	5	18	18
4	36,26	36,10	36,14	36,14	0	12	13	22	26
5	37,10	36,90	36,98	36,86	-0,12	13	10	9	16
6	36,98	36,70	36,62	36,50	-0,12	11	10	30	31
7	36,70	36,50	36,58	36,42	-0,16	17	6	13	24
8	37,34	36,90	36,78	36,86	+0,12	8	11	22	14
9	37,42	36,94	36,94	36,82	-0,12	13	6	20	14
10	36,98	36,50	36,50	36,76	+0,26	10	15	25	16
11	36,74	36,46	36,90	36,90	0	12	11	29	33
12	37,38	37,14	37,14	37,06	-0,08	11	10	4	17
13	37,50	37,22	37,22	37,14	-0,08	9	5	31	27
14	36,78	36,90	36,90	36,90	0	7	10	27	21
15	36,78	36,58	36,58	36,66	+0,08	19	15	32	26
16	37,36	37,12	37,12	37,20	+0,08	21	18	29	36
17	36,86	36,70	36,70	36,86	+0,16	15	17	27	28

Placebo

	Peinliche Umstände A	Peinliche Umstände B	Können / Erfahrungen A	Können / Erfahrungen B_1	MPI Neurose-Intensität	MMQ Neurose-Intensität	Klinik fragebogen
1	37	23	42/13	55/18	18	16	15
2	14	9	29/10	49/17	14	15	16
3	33	22	38/13	42/14	16	14	17
4	29	18	36/12	47/14	16	17	3
5	39	12	44/15	57/19	6	16	5
6	46	50	38/13	45/16	8	7	2
7	19	15	24/ 9	23/ 7	20	8	1
8	16	14	33/11	35/14	12	11	8
9	17	11	30/12	30/13	18	10	7
10	28	26	27/13	38/14	26	8	5
11	36	22	24/ 9	41/14	20	3	9
12	14	13	23/11	31/14	12	6	1
13	31	17	27/11	31/11	16	11	7
14	27	19	22/ 9	21/ 9	8	3	2
15	38	30	24/11	35/14	29	15	14
16	21	27	39/13	44/16	40	22	10
17	23	29	36/13	33/12	36	21	6

Herrn Professor Dr. med. P. Polzien danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für wertvolle Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. Franke danke ich ergebenst für die Übernahme des Korreferates.

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. ACKERT, K., P. HUMMEL — Anatomie und Physiologie des limbischen Systems. Wissenschaftl. Dienste (Roche) Basel (1963)

2. ARTNER, J. — Vegetative Querschnittsuntersuchungen nach Medikation mit Benzodiazepinderivaten. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 77-86, Karger, Basel - New York (1964)

3. ASCHOFF, J. — Wärmehaushalt. In: Landois-Rosemann: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin (1960)

4. BALINT, P. — Das limbische System. In: Lehrbuch der Physiologie, Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest (1963)

5. BANSI, H. W. — Handbuch der Inneren Medizin. 4. Aufl., Band 7, 1 692 Springer, Berlin (1955)

6. BENEDICT, F. G. — The surface-area constant in comparative physiology. Yale J. Biol. Med. 4, 385 (1931-32)

7. BERNARD, Cl. — Lesons sur la chaleur animale. Paris (1876)

8. BIRKMAYER, W., — Klinik und Therapie der vegetativen Funktionsstörungen. Springer, Wien (1951)

9. BOOTHBY, M. M., J. B. BERKSON et DUNN — Streubreite bei Grundumsatzbestimmungen. Amer. J. Physiol. 116, 468 (1936)

10. BORNSTEIN, A. — Mschr. Psychiatr. 26, 393 (1908)

11. CAILAR, J. du, J. RIOUX, F. MARRES, B. ROQUEFEUIL et F. LEFEBRE — Effects du diazepam (Valium) sur la ventilation et la consommation d'oxygene. Vortrag: Congres d'Anestesiologie Athen (1965)

12. EIFF, A.W. von — Grundumsatz und Psyche. Springer, Heidelberg (1957)

13. - — Über die Möglichkeit einer Grundumsatzsenkung durch psychische Beeinflussung. Ärztl. Forschung 1, 611 (1950)

14. EYSENCK, H.J. — Das "Maudsley Personality Inventory"(MPI). Verlag f. Psychologie Dr.C.J.Hogrefe, Göttingen (1959)

15. - — Fragebogen als Meßmittel der Persönlichkeit, eine experimentelle Untersuchung. Z.f.exp.u.angewandte Psychologie 3 (1953)

16. - — Maudsley-Persönlichkeitsfragebogen (MMQ). Verlag f. Psychologie Dr. C.J. Hogrefe, Göttingen (1964)

17. - — The scientific study of personality. Routledge & Kegan Paul Ltd. London (1952)

18. FLEISCH, A. — Neue Methoden zum Studium des Gasaustausches und der Lungenfunktion. VEB Thieme, Leipzig (1956)

19. FEDERIGHI, E.T. — Extended tables of the percentage points of Student' s-t-distribution. J.Am.Stat.Ass. 54 (1959)

20. FRANKE, H. — Manuskript und Vortrag Stilfibel für Mediziner, Thieme, Stuttgart (1964)

21. FREUDENBERG, K. — Grundriß der medizinischen Statistik. Schattauer, Stuttgart (1962)

22. GÖPFERT, H. — Richtlinien bei Grundumsatzbestimmungen mit offenem System. Druckschrift der Hartmann & Braun AG, Frankfurt/M.

23. GRAFE, E. — Der Stoffwechsel bei psychischen Vorgängen. In: Hdb. der normalen u. pathologischen Physiologie, Bd. 4, 199-211 (1928)

24. HAUSSCHILD, F. — Einführung in die Pharmakologie und Arzneimittelverordnungslehre. VEB Thieme, Leipzig (1968)

25. HENSEL, H. — Mensch und warmblütige Tiere. In: Precht, Christophersen et Hensel, Temperatur und Leben, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)

26. - — Physiologie der Thermoregulation; In: Monnier: Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems 2, 269-279 Hippokrates, Stuttgart (1963)

27. HOFSTÄTTER, P.R. — Einführung in die quantitativen Methoden der Physiologie. München (1953)

28. HOFF, F. — Klinische Physiologie und Pathologie. 5. Aufl., Thieme, Stuttgart (1954)

29. - — Medizinische Klinik. Thieme, Stuttgart (1948)

30. JOHNSTON, G.W. et al. — The spectrophotometric determination of the oxygen saturation of blood. Clin. Chem. 5, 421-425 (1959)

31. KAADA, B.R. — Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to stimulation of rhinencephalic and other structures in primates, cat and dog. Acta physiol. scand. 23, 1 (1951)

32. KEIDEL, W.D. — Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Thieme, Stuttgart (1967)

33. KRAEPELIN, E. — Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena (1892)

34. KROGH, A. — The respiratory exchange of animals and men. Long manus, London (1916)

35. LELLAU, E.E. — Verwendungsmöglichkeit und Meßgenauigkeit des Diaferometers bei atmungsphysiologischen Untersuchungen. Med. Diss., Gießen (1959)

36. LOCKER, A. — Die Wirkung von Chlordiazepoxyd auf den Stoffwechsel und die Körpertemperatur der Maus. Z. f. ges. exp. Medizin 136, 274-284 (1962)

37. MAC LEAN, P.D. — The limbic system (visceral brain) in relation to central gray and reticulum of the stem. Psychosom. Med. 17, 355 (1955)

38. MAGNUS-LEVY, A. — Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyreoidea sowie unter den verschiedenen pathologischen Zuständen Berl. klin. Wochenschr. 30, 651 (1895)

39. MASPOLI, M. — Le Valium, son action sur la respiration. Schwz. Med. Wschr. 97:10, 320-324 (1967)

40. MECKSTROHT, C.V. et al. — The laboratory diagnosis of extrathyreoidical hypermetabolism. J. Clin. Endocrin. et Metabol. Vol. 12, 10; 1377 (1952)

41. MLCZOCH, F., F. WITEK — Zum Einfluß eines Psychopharmakons auf die Atmung. In: Muskel und Psyche, 204-259, Karger, Basel - New York (1964)

42. MONNIER, M. — Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems. Hippokrates, Stuttgart (1963)

43. NIEDERLE, J. — Über die Beziehung von respiratorischem Stoffwechsel und Kerntemperatur zur Neurosenintensität beim Menschen. Med. Diss., Würzburg (1964)

44. NOYONS, A.K.M. — Methode zur kontinuierlichen Registrierung des Kohlensäure- und Sauerstoffgehaltes der Atemluft mit Hilfe des thermischen Diaferometers zur Untersuchung des Gewebestoffwechsels bei Tieren und Menschen. Am. phys. physicoch. biol. 13, 909-935 (1937)

45. PLETSCHER, A. — Zentrale Wirkungsmechanismen von Psychopharmaka. In: Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen, 25-42 Karger, Basel - New York (1964)

46. PÖLDINGER, W. — Kompendium der Psychopharmakotherapie Dtsch. Hoffmann-La Roche AG (1967)

47. POLZIEN, P. — Psychogene Energiestoffwechselsteigerungen bei der üblichen Grundumsatzbestimmung. Medizin. 43, 1718-1728 (1958)

48. - — Über die Physiologie des hypnotischen Zustandes als eine exakte Grundlage für die Neurosenlehre. Karger, Basel - New York (1959)

49. POPP, W. — Über den respiratorischen Quotienten bei Stoffwechselgesunden. Med. Diss., Würzburg (1963)

50. RICHARDSON, H. B. — The respiratory quotient. Physiol. Rev. 9, 61 (1929)

51. ROSSIER, P. H., A. BÜHLMANN et K. WIESINGER — Physiologie und Pathophysiologie der Atmung. Springer, Berlin - Göttingen (1956)

52. SALEM, A. — Der Einfluß von Chlordiazepoxyd auf die Kerntemperatur und den Grundumsatz beim Menschen im akuten Versuch. Med. Diss., Würzburg (1967)

53. SCHINDLER, H. — Psychotrope Pharmaka bei Hyperthyreosen und vegetativen Randzuständen. Med. Klinik 61, 2, 66-69 (1966)

54. SCHMITT, R., F. KAPPEY et C. ALBERS — Die Beeinflussung der Thermoreg des Hundes durch Chlordiazepoxyd. Naunyn-Schmiedebergs Arch. ex. Path. und Pharmak. 242, 4, 293-303 (1961)

55. SCHULTZ, J. H. — Die seelische Krankenbehandlung. Piscator, Stuttgart (1952)

56. STEEN, S. N. et al. — The effect of Diazepam on the respiratory response to carbon dioxide. Can. Anaes. Soc. J. 13, 4 (1966)

57. STERNBACH, L., E. REEDER — Quinazolines and 1, 4 Benzodiazepines IV. Transformations of 7-chloro-2-methylamino-5-phenyl-3 H-1, 4-benzodiazepine 4-oxide. J. org. Chem. 26, 12, 4936-41 (1961)

58. STRÖDER, J. — Die Wärmeregulation. In: Biolog. Daten für den Kinderarzt, Springer, Berlin - Göttingen (1954)

59. THAUER, R. — Der Mechanismus der Wärmeregulation. Ergebn. Physiol. 41, 607 (1939)

60. THIEL, R. — Katecholaminausscheidung nach Diazepam Untersuchungen an Patienten mit psychovegetativem Syndrom und an Gesunden. Med. Diss., Würzburg (1970)

61. THIELE, W. — Das psycho-vegetative Syndrom, sein Wesen und seine Behandlung. Med. Welt 1, 9 (1966)

62. - — Psychovegetatives Syndrom. Sandoz Monographie

63. THURIES, J., M. PONCET — Etude clinique d'un nouveau tranquillisant le Diazepam on Ro 5 - 2807 (Valium) en medication preanesthesique. Ann. Anesth. Franc. V, 2 (1964)

64. VAN KAMPEN, E.J., W.G. ZIJELSTRA — Standardization of Hemoglobinometry. Clin. chim. Acta 6, 538-544 (1961)

65. WAGNER, R. — Über die Regulation im lbdg. Organismus. Thieme, Stuttgart (1954)

66. WEBER, E. — Grundriß der biologischen Statistik. Fischer, Jena (1967)

67. WEITBRECHT, H.-J. — Psychiatrie im Grundriß. Springer, Berlin - Heidelberg (1968)

68. WILLIMER, B., C. MAIER — Grundumsatz unter Valium. Praxis 57, 32, 1115-18 (1968)

Lebenslauf

Geboren:	13.9.1942 in Schlag, Kreis Grafenau/Ndby.
Eltern:	Hans-Joachim Otte, Sozialgerichtsdirektor Käthe Otte, geb. Otto
Schulen:	1948 - 1952 Volksschule Grafenau 1952 - 1953 Volksschule Fürth/Bayern 1953 - 1954 Humanistisches Gymnasium Fürth/Bay. 1954 - 1962 Humanistisches Gymnasium Christian-Ernestinum Bayreuth (Abitur)
Bundeswehr:	1962 - 1964 Sanitätseinheit
Studium:	seit Wintersemester 1964/65 Medizin Julius-Maximilians-Universität Würzburg April 1967 ärztliche Vorprüfung Sommersemester 1970 ärztliche Prüfung

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Reinw. Otte